

51

Int. Cl.:

C 07 d, 49/34

C 07 d, 49/32

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 9

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2 357 591

Aktenzeichen: P 23 57 591.9

Anmeldetag: 19. November 1973

Offenlegungstag: 22. Mai 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 20. November 1972

33

Land: Großbritannien

31

Aktenzeichen: 53437-72

54

Bezeichnung: Sulfamoylphenyl-imidazolidinone

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Ed. Geistlich Söhne AG für chemische Industrie, Wolhusen (Schweiz)

Vertreter gem. § 16 PatG: Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.;  
Zumstein jun., F., Dr.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Erfinder wird später genannt werden

DT 2357591

BEST AVAILABLE COPY

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann  
Dr. R. Koenigsberger - Dipl.-Phys. R. Holzbauer - Dr. F. Zumstein jun.  
PATENTANWÄLTE

TELEFON: SAMMEL-NR. 22 53 41

TELEX 529979

TELEGRAMME: ZUMPAT

POSTSCHECKKONTO:

MÜNCHEN 91139-809, BLZ 70010080

BANKKONTO: BANKHAUS H. AUFHÄUSER

KTO.-NR. 397997, BLZ 70030600

8 MÜNCHEN 2,  
BRÄUHAUSSTRASSE 4

12/Li

2357591

"Active Sulphonamides 5"

ED. GEISTLICH SÖHNE A.G. FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE,  
Wolhusen, Luzern / Schweiz

Sulfamoylphenyl-imidazolidinone  
=====

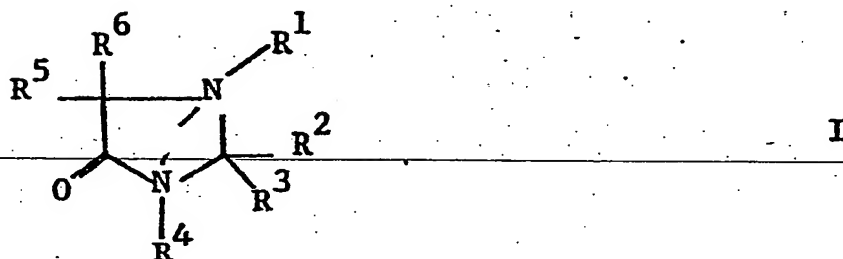
Die Erfindung betrifft neue Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung von Epilepsie und Verfahren zu deren Herstellung.

Im allgemeinen ist die Hauptmenge der erhältlichen antiepileptischen Drogen entweder gegen Grand Mal- oder Petit Mal-Epilepsie, jedoch nicht gegen beide Formen wirksam. Es wurde nun gefunden, daß gewisse neue Sulfamoylphenyl-imidazolidinone, die nachfolgend genauer beschrieben werden, eine gute Wirksamkeit sowohl beim Elektroschocktest als auch beim Cardiazolschocktest aufweisen, was eine Wirksamkeit sowohl gegen Grand- und Petit Mal-Formen der Epilepsie anzeigt, und daß sie wesentlich besser toleriert werden als andere bisher vorgeschlagene Imidazolin-Derivate.

Der hier verwendete Ausdruck "Imidazolidinon" umfaßt substituierte Ringstrukturen und insbesondere Imidazolidin-2,4-dione.

409821/1163

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine Verbindung der allgemeinen Formel



geschaffen, worin einer der Reste  $R^1$  und  $R^4$  eine Sulfamoylphenylgruppe darstellt und der andere Rest eine Arylgruppe oder cycloaliphatische Gruppe darstellt;  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Wasserstoffatome oder zusammen eine Oxogruppe bedeuten; und  $R^5$  und  $R^6$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder aliphatische oder cycloaliphatische Gruppen darstellen.

Insbesondere wird eine Verbindung der allgemeinen Formel I geschaffen, worin  $R^1$  eine Arylgruppe oder cycloaliphatische Gruppe darstellt und  $R^4$  eine Phenylgruppe bedeutet, wobei eine der Gruppen  $R^1$  und  $R^4$  eine Sulfamoylphenylgruppe darstellt;  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Wasserstoffatome bedeuten oder zusammen eine Oxogruppe darstellen; und

$R^5$  und  $R^6$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder aliphatische oder cycloaliphatische Gruppen bedeuten; und insbesondere worin  $R^4$  eine Gruppe der Formel



darstellt, worin  $R^7$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine niedrig-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe darstellt, und worin  $R^5$  und  $R^6$  Wasserstoffatome oder niedrig-Alkyl- oder Cycloalkylgruppen sind.

Wenn  $R^1$  eine Arylgruppe darstellt, kann diese unsubstituiert sein oder kann Substituenten tragen, wie Alkoxygruppen, z.B. Methoxygruppen, niedrig-Alkylgruppen, z.B. Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Amylgruppen oder Halogenatome. Die Phenylgruppe ist bevorzugt. Ist  $R^1$  eine cycloaliphatische Gruppe, so ist sie vorzugsweise eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit 5-10 Kohlenstoffatomen, z.B. eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Adamantyl-, Decaliny- oder Cyclohexenylgruppe.  $R^7$  ist vorzugsweise in der 2-Stellung und im allgemeinen ergeben Halogenatome, insbesondere Chlor oder Fluor, besonders gute Ergebnisse. Wenn  $R^7$  eine niedrig-Alkylgruppe ist, weist diese vorzugsweise 1-6 Kohlenstoffatome auf; die Methylgruppe ist besonders bevorzugt.

Wie vorstehend erwähnt, besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine interessante Wirksamkeit sowohl gegen die Grand Mal- und Petit Mal-Formen der Epilepsie. Diese Wirkung wird besonders durch den Elektroschocktest und den Cardiazolschocktest angezeigt. Es sei erwähnt, daß die Toxizität der Verbindungen, worin  $R^2$  und  $R^3$  eine Oxogruppe darstellen, wesentlich geringer ist als die der entsprechenden Hydantoine, die keine Sulfamoylphenylgruppe aufweisen, und tatsächlich zeichnen sich alle Verbindungen dadurch aus, daß sie sehr hohe  $LD_{50}$ -Werte aufweisen, die häufig über 7500 mg/kg liegen. Die Aktivitäten und Toxizitäten für einige besonders bemerkenswerten Verbindungen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Produkt von Beispiel Nr.	Toxizität LD <sub>50</sub> mg/kg	Elektroschock		Cardiazol- schock ED <sub>50</sub> mg/kg (Maus)
		ED <sub>50</sub> mg/kg (Maus)	(Ratte)	
2	7500	10	10	50
3	7000	5	1	50
5	7500	5-10	5	50
8	7000	10	5	100
18	-	10	-	50
19	-	25	10	200

Es ist ersichtlich, daß das Verhältnis von ED<sub>50</sub>/LD<sub>50</sub> für die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders günstig liegt. Die Verbindung 1-Phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on zeigte praktisch keine sedative Wirkung bis zu 500 mg/kg.

Andere erfindungsgemäße Verbindungen haben ähnliche Eigenschaften; solche Produkte umfassen:

1-Phenyl-3-p-sulfamoylphenyl-imidazolidin-4-on;  
 1-Phenyl-3-(3-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;  
 1-Phenyl-3-(2-methyl-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;  
 1-Phenyl-3-(2-trifluormethyl-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on; und  
 1-Cyclohexyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on.

Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung werden pharmazeutische Zusammensetzungen geschaffen, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern oder Exzipienten enthalten.

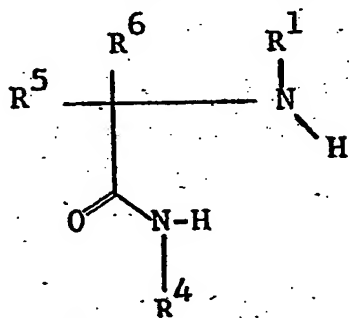
So können die Zusammensetzungen beispielsweise die Form von Tabletten, beschichteten Tabletten, Kapseln, Pastillen, Suppositorien, Ampullen zur Injektion oder Lösungen einnehmen.

Die Träger oder Exzipienten in solchen Zusammensetzungen können beispielsweise solche sein, die üblich für diese Formen sind und können Stärke, Lactose, Magnesiumstearat, Talk, Gelatine, steriles pyrogen-freies Wasser oder Suspendiermittel, Emulgiermittel, Dispergiermittel, Verdickungsmittel oder geschmackgebende Mittel einschließen.

Bevorzugt sind Dosiseinheitsformen wie Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Ampullen, und vorzugsweise enthält jede Einheit 10 bis 1000 mg der aktiven Substanzen, besonders bevorzugt 100 bis 300 mg.

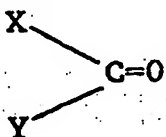
Die Zusammensetzungen enthalten vorzugsweise die aktive Substanz in einer Konzentration von 0,10 bis 80,0 Gew.-%.

Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen geschaffen. Dabei wird eine Verbindung der allgemeinen Formel



III

worin  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  wie vorstehend für Formel I definiert sind, mit einem Carbonylderivat der Formel



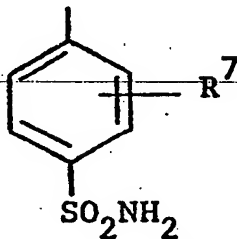
VI

umgesetzt, worin X und Y Wasserstoffatome darstellen oder X und

409821/1163

Y, die gleich oder verschieden sein können, Halogenatome oder Alkoxygruppen darstellen; oder mit einem Ortho- oder Pyroester eines Carbonylderivats der Formel VI, worin sowohl X als auch Y Alkoxygruppen darstellen. D.h. daß (a) die Verbindung der allgemeinen Formel III mit Formaldehyd (oder einem Polymeren davon) unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt wird, worin  $R^2$  und  $R^3$  Wasserstoffatome darstellen; oder (b) die Verbindung der Formel III mit einem reaktiven Kohlensäurederivat unter Bildung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^2$  und  $R^3$  eine Oxogruppe darstellen, in einer oder mehreren Stufen umgesetzt wird.

Insbesondere wird ein Verfahren geschaffen, bei dem eine Verbindung der Formel III verwendet wird, worin  $R^1$  eine Arylgruppe oder cycloaliphatische Gruppe darstellt, und  $R^4$  eine Phenylgruppe darstellt, wobei einer der Reste  $R^1$  und  $R^4$  eine Sulfamoylphenylgruppe bedeutet, insbesondere eine Verbindung, worin  $R^4$  eine Gruppe der Formel



II

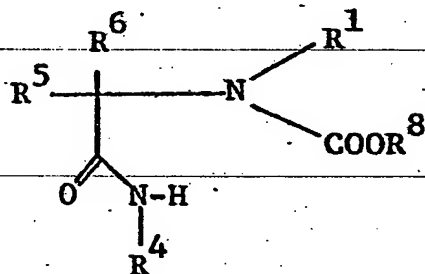
darstellt, worin  $R^7$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine niedrig-Alkyl- oder Trifluormethylgruppe darstellt.

Vorzugsweise stellen in der Verbindung der Formel III  $R^5$  und  $R^6$  Wasserstoffatome oder niedrig-Alkyl- oder Cycloalkylgruppen dar,  $R^1$  vorzugsweise eine unsubstituierte Arylgruppe; eine Arylgruppe, substituiert durch eine Alkoxy- oder niedrig-Alkylgruppe oder ein Halogenatom; oder eine Cycloalkylgruppe.  $R^7$  stellt vorzugsweise ein Fluor- oder Chloratom oder eine Methylgruppe in der 2-Stellung, bezogen auf den Imidazolidinonring, dar.

Die Umsetzung mit Formaldehyd wird zweckmäßig in einem inerten polaren Lösungsmittel, vorzugsweise mit einer hohen Dielektrizitäts-

tätskonstante durchgeführt, beispielsweise einem niedrig-Alkanol, z.B. Methanol oder Äthanol; einem Dialkylamid, z.B. Dimethylformamid oder Dimethylacetamid; einem Äther, z.B. Dioxan, T.H.F. oder Cellosolve; einem Dialkylsulfoxid, z.B. Dimethylsulfoxid; Nitrobenzol oder Wasser; oder einer Mischung davon. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur durchgeführt, z.B. bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsmediums. Im allgemeinen ist eine Temperatur von 50 bis 150°C, besonders 80 bis 100°C, geeignet.

Das Kohlensäurederivat ist vorzugsweise ein niedrig-Alkyl-chlorameisensäure-ester. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei einer erhöhten Temperatur, entweder unter Rückfluß oder in einem Autoklaven bei höheren Temperaturen, z.B. bis zu 150°C durchgeführt. Unter milderen Bedingungen kann ein Zwischenprodukt der Formel



IV

erhalten werden, worin  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie vorstehend definiert sind und  $R^8$  eine niedrig-Alkylgruppe darstellt, wobei die Reaktion vorzugsweise in einem Überschuß des Chlorameisensäureesters bei einer erhöhten Temperatur durchgeführt wird. Das Zwischenprodukt der Formel IV kann anschließend unter Bildung der entsprechenden N-Carboxylverbindung hydrolysiert werden, die anschließend cyclisiert werden kann, z.B. bei einer mäßig erhöhten Temperatur. Alternativ kann die Verbindung der Formel III direkt in einer Stufe unter Anwendung heftigerer Bedingungen cyclisiert werden.

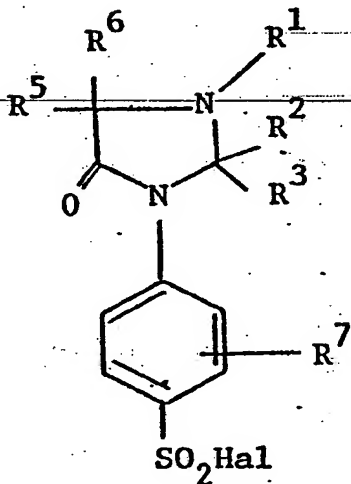
Das  $\alpha$ -Aminoacetamid-Ausgangsmaterial, d.h. die Verbindung der Formel III, kann durch Umsetzung eines Amins mit einem entsprechenden  $\alpha$ -Halogen-N-substituierten-Acetamid hergestellt werden.

409821/1163

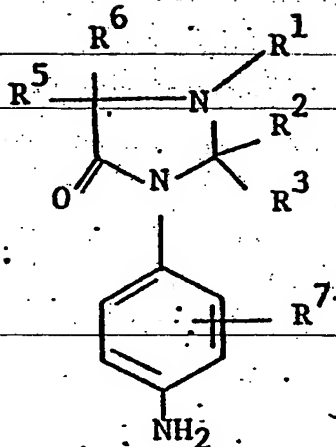


Beispielsweise kann ein Arylamin, wie Anilin, mit einem 2-Chlor-N-(4-sulfamoylphenyl)-acetamid umgesetzt werden. Vorzugsweise ist eine Base anwesend, um den entwickelten Chlorwasserstoff zu binden, diese ist zweckmäßig ein Überschuß des Arylamins. Das  $\alpha$ -Halogen-acetamid wird zweckmäßig durch Umsetzung eines  $\alpha$ -Halogenacetylhalogenids mit einem 4-Sulfamoylanilin hergestellt.

Die erfindungsgemäßen Imidazolidinonverbindungen können auch aus entsprechenden Verbindungen hergestellt werden, die keine Sulfamoylgruppe aufweisen, durch Reaktion mit Reagentien zur Einführung einer Sulfamoylgruppe. So kann eine Verbindung der allgemeinen Formel I, wie vorstehend definiert, wobei jedoch einer der Reste  $R^1$  und  $R^4$  eine Halogensulfonylgruppe darstellt, insbesondere eine Verbindung der Formel



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  wie vorstehend definiert sind und Hal ein Halogenatom, z.B. Chlor, ist, mit Ammoniak umgesetzt werden. Die Gruppe  $-SO_2Hal$  kann beispielsweise durch Diazotieren des entsprechenden Amins der allgemeinen Formel



VI

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  wie vorstehend definiert sind, und Behandlung mit Schwefeldioxid in Anwesenheit eines Kupfer-II-halogenids hergestellt werden. Das Amin der Formel V kann durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung hergestellt werden, die ihrerseits durch eine Reaktion hergestellt wird, die der des Zwischenprodukts der Formel II unter Verwendung des erforderlichen 4-Nitroanalogen ähnlich ist.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Alle Temperaturen sind in °C angegeben; die Schmelzpunkte sind für Beispiele angegeben, die aus Äthylacetat umkristallisiert sind, sofern nicht anders angegeben.

#### Beispiel 1

##### 1-Phenyl-3-(p-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

##### a) $\alpha$ -Chlor-4-sulfamoylacetanilid

17,2 g Sulfanilamid und 7,55 ml  $\alpha$ -Chloracetylchlorid wurden 1 Std. zusammen unter Rückfluß erwärmt, abgekühlt und in einem Mörser mit Eis/Wasser gemahlen und filtriert, wobei man 26,5 g der Titelverbindung erhielt; F. 215-219° (umkristallisiert aus Äthanol).

---

 $C_8H_9ClN_2O_3S$  (248,69)

	C	H	N
ber.:	38,64	3,64	11,26%
gef.:	38,57	3,65	11,30

---

b)  $\alpha$ -Phenylamino-4-sulfamoyl-acetanilid

24,9 g  $\alpha$ -Chlor-4-sulfamoylacetanilid und 18,6 g Anilin wurden zusammen auf einem Wasserbad (90°) 30 Minuten erwärmt. Die Mischung wurde zu Äthylacetat und Wasser gefügt und geschüttelt. Das Produkt wurde durch Verdampfen isoliert; 13,0g; F.192-193°.

 $C_{14}H_{15}N_3O_3S$  (305,36)

	C	H	N
ber.:	55,13	4,96	13,78%
gef.:	54,98	4,96	13,71

---

c) 1-Phenyl-3-(p-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

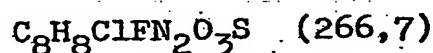
15,2 g  $\alpha$ -Phenylamiono-4-sulfamoylacetanilid wurden in 200 ml Äthanol gelöst und 1,8 g Paraformaldehyd in 400 ml Wasser wurden zugefügt. Die Mischung wurde 4 Std. unter Rückfluß erwärmt, gekühlt und filtriert, wobei man 8 g der Titelverbindung vom F.252-254° (Aceton) erhielt.

 $C_{15}H_{15}N_3O_3S$  (317,37)

	C	H	N
ber.:	56,83	4,7	13,26%
gef.:	56,74	4,86	13,14

Beispiel 21-Phenyl-3-(2-fluor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-ona) 2-Chlor-N-(2-fluor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

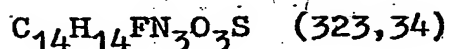
7,6 g 2-Fluor-4-sulfamoyl-anilin und 12,0 g  $\alpha$ -Chloracetylchlorid wurden 60 Min. unter Rückfluß miteinander erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde in einem Mörser mit Eis/Wasser gemahlen und filtriert (8,3 g). Durch Umkristallisation aus Äthylacetat erhielt man beige Nadeln vom F. 185-187°.



	C	H	N
ber.:	36,0	3,10	10,5%
gef.:	36,07	3,12	10,48

b) 2-Phenylamino-N-(2-fluor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

21,0 g 2-Chlor-N-(2-fluor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid und 17,6 g Anilin wurden zusammen 60 Minuten auf einem Wasserbad erwärmt (90°). Das Produkt wurde wie in Beispiel 1 (b) aufgearbeitet; 29 g, F. 197-198°C.



	C	H	N
ber.;	52,45	4,34	13,00%
gef.:	52,02	4,44	12,92

c) 1-Phenyl-3-(2-fluor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

9,6 g 2-Phenylamino-N-(2-fluor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 140 ml Äthanol gelöst, und 1,5 g Paraformaldehyd in 285 ml Wasser wurden zugesetzt. Die Mischung wurde 4 Std. unter Rückfluß erwärmt, gekühlt und filtriert, wobei man 3 g der Titelverbindung vom F. 210-213° erhielt.

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (335,35)

	C	H	N
ber.:	53,68	4,22	12,6%
gef.:	53,54	4,32	12,29

### Beispiel 3

#### 1-Phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

##### a) 2-Chlor-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

50 g 2-Chlor-4-sulfamoylanilin und 24 ml  $\alpha$ -Chloracetylchlorid wurden 45 Min. zusammen unter Rückfluß erwärmt und das Produkt wie in Beispiel 2 (a) aufgearbeitet; 59,5 g, F. 162-164°

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (283,15)

	C	H	N	S	Cl
berech.:	33,95	2,84	9,90	11,33	25,06%
gef.:	33,72	2,88	9,89	11,28	25,08

##### b) 2-Phenylamino-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

28,3 g 2-Chlor-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid (0,1 Mol) und 18,6 g Anilin (0,2 Mol) wurden zusammen 30 Min. auf einem Wasserbad (90°) erwärmt. Die Mischung wurde wie in Beispiel 1 (b) aufgearbeitet; 20,8 g, F. 185-186°

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (339,81)

	C	H	N
ber.:	49,45	3,85	12,36%
gef.:	49,47	4,10	12,42

##### c) 1-Phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

34,0 g 2-Phenylamino-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 300 ml Äthanol gelöst und 6,0 g Paraformaldehyd in 600 ml Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde 4 Std. unter Rückfluß erwärmt, gekühlt und wie in Beispiel 2 (c) aufgearbeitet; 20 g F. 206°

409821/1163

$C_{15}H_{14}ClN_3O_3S$  (350,82)

	C	H	N
ber.:	51,32	3,72	11,97%
gef.:	51,28	3,84	11,87

#### Beispiel 4

##### 1-Phenyl-3-(3-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

##### a) 2-Chlor-N-(3-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

20,6 g 3-Chlor-4-sulfamoylanilin und 20 ml Chloracetylchlorid wurden 45 Min. unter Rückfluß erwärmt und die Mischung wie in Beispiel 2 (a) aufgearbeitet; 23,5 g, F. 214-216°

$C_8H_8Cl_2N_2O_3S$  (283,15)

	C	H	N
ber.:	33,95	2,84	9,90%
gef.:	33,97	2,88	10,00

##### b) 2-Phenylamino-N-(3-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

28,3 g 2-Chlor-N-(3-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid und 19 ml Anilin wurden zusammen 30 Min. auf einem Wasserbad (90°) erwärmt und das Produkt wie in Beispiel 1 (b) aufgearbeitet; 25 g, F. 192-194°.

$C_{14}H_{14}ClN_3O_3S$  (339,8)

	C	H	N
ber.:	49,45	3,85	12,36%
gef.:	49,39	4,13	12,38

##### c) 1-Phenyl-3-(3-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

34 g 2-Phenylamino-N-(3-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 300 ml Äthanol gelöst und 6,0 g Paraformaldehyd in 600 ml zugesetzt. Die Mischung wurde 4 Std. unter Rückfluß erwärmt und gekühlt. Das Produkt wurde wie in Beispiel 1 (c) aufgearbeitet;

18 g, F. 257-259°

 $C_{15}H_{14}ClN_3O_3S$  (351,8)

	C	H	N
ber.:	51,18	4,01	11,94%
gef.:	51,25	3,93	11,92

Beispiel 51-Phenyl-3-(2-brom-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-ona) 2-Chlor-N-(2-brom-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

20,0 g 2-Brom-4-sulfamoylanilin und 25,0g  $\alpha$ -Chloracetylchlorid wurden zusammen 60 Min. unter Rückfluß erwärmt, und das Produkt wurde wie in Beispiel 2 (a) aufgearbeitet, wobei man 20,5 g weiße Nadeln vom F. 174-175° erhielt.

 $C_8H_8BrClN_2O_3S$  (327,57)

	C	H	N
ber.:	29,4	2,46	8,57%
gef.:	29,49	2,55	8,67

b) 2-Phenylamino-N-(2-brom-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

16,4 g 2-Chlor-N-(2-brom-4-sulfamoylphenyl)-acetamid und 9,0g Anilin wurden zusammen 60 Min. auf einem Wasserbad auf 90° erwärmt, und das Produkt wurde wie in Beispiel 1 (b) unter Bildung von 15,5 g beigefarbener Kristalle vom F. 179-181° aufgearbeitet.

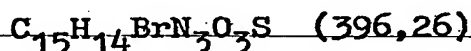
 $C_{14}H_{14}BrN_3O_3S$  (384,25)

	C	H	N
ber.:	43,68	3,67	10,9%
gef.:	43,72	3,70	10,90

c) 1-Phenyl-3-(2-brom-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

19,2 g 2-Phenylamino-N-(2-brom-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 200 mg Äthanol gelöst und 2,2 g Paraformaldehyd in 420 ml

Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde 2 Std. unter Rückfluß erwärmt und gekühlt. Das Produkt wurde anschließend wie in Beispiel 2 (c) aufgearbeitet; 9,3 g, F. 193-200°.



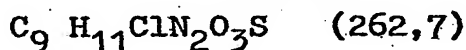
	C	H	N
ber.:	45,48	3,56	10,62%
gef.:	45,42	3,67	10,61

#### Beispiel 6

##### 1-Phenyl-3-(2-methyl-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

##### a) 2-Chlor-N-(2-methyl-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

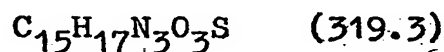
18,6 g 2-Methyl-4-sulfamoylanilin und 30 g  $\alpha$ -Chloracetylchlorid wurden zusammen 30 Min. unter Rückfluß erwärmt, und die Mischung wurde wie in Beispiel 2 (a) aufgearbeitet; 11g, F. 193-194°



	C	H	N
ber.:	41,14	4,22	10,66%
gef.:	41,23	4,30	10,65

##### b) 2-Phenylamino-N-(2-methyl-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

13,1 g 2-Chlor-N-(2-methyl-4-sulfamoylphenyl)-acetamid und 9,5 g Anilin wurden zusammen 2 1/2 Std. auf einem Wasserbad auf 90° erwärmt. Die Mischung wurde wie in Beispiel 1 (b) aufgearbeitet, wobei man 7 g beigefarbener Kristalle vom F. 195-196° erhielt.

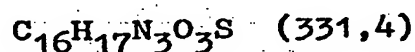


	C	H	N
ber.:	56,40	5,37	13,15%
gef.:	56,45	5,46	13,09



c) 1-Phenyl-3-(2-methyl-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

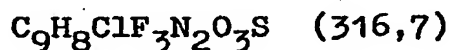
16 g 2-Phenylamino-N-(2-methyl-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 320 ml Äthanol gelöst und 1,9 g Paraformaldehyd in 640 ml Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde 1 1/2 Std. unter Rückfluß erwärmt, gekühlt und filtriert. Der Rückstand wurde aus DMF/Wasser kristallisiert; 16 g, F.206-210°.



	C	H	N	S
ber.:	58,05	5,18	12,70	9,69%
gef.:	56,98	5,16	12,52	9,58

Beispiel 71-Phenyl-3-(3-trifluormethyl-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-ona) 2-Chlor-N-(3-trifluormethyl-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

24,0 g 3-Trifluormethyl-4-sulfamoylanilin und 20 ml  $\alpha$ -Chlor-acetylchlorid wurden zusammen 30 Min. unter Rückfluß erwärmt, und die Mischung wurde wie in Beispiel 2 (a) aufgearbeitet; 28 g, F.185-190°



	C	H	N
ber.:	34,10	2,55	8,85%
gef.:	34,23	2,64	8,77

b) 2-Phenylamino-N-(3-trifluormethyl-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

31,7 g 2-Chlor-N-(3-trifluormethyl-4-sulfamoylphenyl)-acetamid und 19 g Anilin wurden zusammen 40 Min. auf 120-130°C erwärmt, und die Mischung wurde wie in Beispiel 1 (b) aufgearbeitet; 18 g, F.172°

$C_{15}H_{14}F_3N_3O_3S$  (373,4)

	C	H	N
ber.:	48,20	3,75	11,30%
gef.:	48,26	3,82	11,24

c) 1-Phenyl-3-(3-trifluormethyl-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

11,2 g 2-Phenylamino-N-(3-trifluormethyl-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden zu 200 ml Äthanol gefügt und 1,3 g Paraformaldehyd in 400 ml Wasser unter Rückfluß zugefügt. Die Mischung wurde 1 1/2 Std. unter Rückfluß erwärmt, gekühlt und wie in Beispiel 6 (c) aufgearbeitet; 11,8 g, F.235-238°

$C_{16}H_{14}F_3N_3O_3S$  (385,4)

	C	H	N
ber.:	49,91	3,67	10,92%
gef.:	49,57	3,77	10,51

Beispiel 8

1-Phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-hydantoin

a) 2-(N-Methoxycarbonyl-phenylamino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

11,3 g 2-Phenylamino-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid und 32,6 ml Chlorameisensäuremethylester wurden zusammen 30 Min. auf 100° erwärmt. Der überschüssige Chlorameisensäuremethylester wurde anschließend abdestilliert, und die Mischung wurde wie in Beispiel 2 (a) unter Bildung von 8,7 g weißer Kristalle vom F.196-198° aufgearbeitet.

$C_{16}H_{16}ClN_3O_5S$  (397,85)

	C	H	N
ber.:	48,28	4,05	10,56%
gef.:	48,22	4,04	10,56%

409821/1163

b) 2-(N-Carboxy-phenylamino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

15 g 2-(N-Methoxycarbonyl-phenylamino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 40 ml 50%iger wäßriger KOH gelöst.

Die Mischung wurde anschließend gekühlt und mit konzentrierter HCl angesäuert. Die Mischung wurde anschließend auf einem Wasserbad kurzzeitig erwärmt, filtriert und der Rückstand beliebig mit Wasser gewaschen; 11,0 g. F. 179-182° (durch Umkristallisieren aus Äthylacetat).

$C_{15}H_{14}ClN_3O_5S$  (383,8)

	C	H	N
ber.:	46,91	3,68	10,94%
gef.:	46,80	3,71	10,87

c) 1-Phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-hydantoin

5,0 g 2-(N-Carboxy-phenylamino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 20 ml Essigsäureanhydrid 2 Std. auf 80° erwärmt. Das Anhydrid wurde anschließend abdestilliert und der Rückstand mit Wasser digeriert, abfiltriert und erneut mit Wasser gewaschen; 3,5 g, F. 241-243° bei Umkristallisation aus Äthylacetat.

$C_{15}H_{12}ClN_3O_4S$  (365,8)

	C	H	N
ber.:	49,22	3,30	11,48%
gef.:	49,04	3,41	11,32

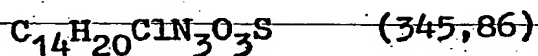
Beispiel 9

1-Cyclohexyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

a) 2-Cyclohexylamino-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

28,3 g 2-Chlor-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid und 19,8g

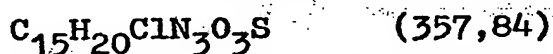
Cyclohexylamin wurden zusammen 30 Min. in einem Wasserbad auf 90° erwärmt. Die Mischung wurde anschließend mit Äthylacetat und Wasser behandelt, und das Produkt wurde mit Äthylacetat extrahiert. Man erhielt 25 g; F. 213-215° aus Äthanol.



	C	H	N
ber.:	48,60	5,83	12,15%
gef.:	48,44	5,86	12,00

b) 1-Cyclohexyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

17,2 g 2-Cyclohexylamino-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 150 ml Äthanol gelöst und 3 g Paraformaldehyd in 300 ml Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde 2 Std. unter Rückfluß erwärmt, gekühlt und filtriert. Der Rückstand wurde aus Äthanol/Petroläther kristallisiert; Ausbeute 13,5 g, F. 188-190°.



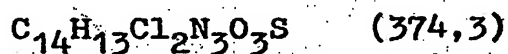
	C	H	N
ber.:	50,32	5,63	11,74%
gef.:	50,28	5,65	11,68

Beispiel 10

1-(p-Chlorphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

a) 2-(p-Chloranilino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

7 g 2-Chlor-N-(2-chlor-4-sulamoylphenyl)-acetamid und 6,3 g p-Chloranilin wurden zusammen 45 Min. auf einem Wasserbad auf 90° erwärmt. Die Mischung wurde wie in Beispiel 1(b) unter Bildung von 4,5 g der Titelverbindung vom F. 185° aufgearbeitet.



	C	H	N
ber.:	44,96	3,50	11,24%
gef.:	44,84	3,52	11,31

409821/1163

b) 1-(p-Chlorphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

3 g 2-(p-Chloranilino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 40 ml Äthanol gelöst und 0,5 g Paraformaldehyd in 80 ml Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde 3 Std. unter Rückfluß erwärmt, gekühlt und filtriert unter Bildung von 2,1 g des Titelprodukts vom F. 222-225° (Äthanol).

$C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_3S$	(386,3)		
	C	H	N
ber.:	46,67	3,39	10,89%
ger.:	46,66	3,48	10,71

Beispiel 11

1-(p-Methylphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

a) 2-(p-Methylanilino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

28,3 g 2-Chlor-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid und 21,4 g p-Toluidin wurden zusammen 45 Min. auf einem Wasserbad auf 90° erwärmt. Die Mischung wurde wie in Beispiel 1 (b) unter Bildung von 43 g der Titelverbindung vom F. 215-216° aufgearbeitet.

$C_{15}H_{16}ClN_3O_3S$	(353,84)		
	C	H	N
ber.:	50,89	4,56	11,87%
gef.:	50,89	4,66	11,77

b) 1-(p-Methylphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

15 g 2-(p-Methylanilino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 200 ml Äthanol gelöst und 2,5 g Paraformaldehyd in 400 ml Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde 3 Std. unter Rückfluß erwärmt, in Eis/Wasser gekühlt und unter Bildung von 6,45 g

409821/1163

der Titelverbindung vom F. 223-226° (Äthanol) filtriert.

$C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$	(265,85)		
	C	H	N
ber.:	52,50	4,41	11,48%
gef.:	52,52	4,45	11,46

### Beispiel 12

#### 1-(p-Methoxyphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

##### a) 2-(p-Methoxyanilino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

7 g 2-Chlor-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid und 6,2 g p-Anisidin wurden zusammen 45 Min. auf einem Wasserbad (90°) erwärmt. Die Mischung wurde wie in Beispiel 1 unter Bildung von 5 g der Titelverbindung vom F. 152-154°C (Aceton) aufgearbeitet.

$C_{15}H_{16}ClN_3O_4S$	(369,84)		
	C	H	N
ber.:	48,69	4,36	11,36%
gef.:	48,70	4,44	11,26

##### b) 1-(p-Methoxyphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

15 g des Produkts von Stufe a) wurden in 200 ml Äthanol gelöst und mit 2,5 g Paraformaldehyd in 400 ml Wasser behandelt. Die Mischung wurde 3 Std. unter Rückfluß erwärmt, in Eis/Wasser gekühlt und filtriert unter Bildung von 5 g des Titelprodukts vom F. 221-223°.

$C_{16}H_{16}ClN_3O_4S$	(381,84)		
	C	H	N
ber.:	50,30	4,22	11,00%
gef.:	50,25	4,30	10,95

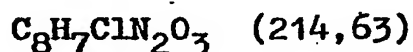
409821/1163

Beispiel 131-Phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

0,8 g 2-Phenylamino-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und 100 g Paraformaldehyd in 5 ml Wasser zugesetzt. Die Mischung wurde 24 Std. bei 80° gehalten, und anschließend wurde das DMF verdampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert, wobei man 500 mg des Produkts vom F. 204° erhielt; Mischschmelzpunkt mit dem Produkt von Beispiel 3 (c) = 206°. Das Produkt erwies sich durch Dünnschichtchromatographie (Kieselgel F254, Merck; Benzol:Methanol 16:1) und IR-Spektrum als identisch mit dem Produkt von Beispiel 3 (c).

Beispiel 141-Cyclohexyl-3-(4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-ona) 2-Chlor-N-(4-nitrophenyl)-acetamid

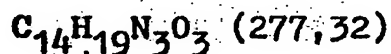
10,0 g p-Nitroanilin und 15 ml Chloracetylchlorid wurden zusammen 1 Std. unter Rückfluß erwärmt, mit Äthylacetat vermischt und dreimal mit Wasser gewaschen, wobei man 11,5 g erhielt; F. 183-185°C.



	C	H	N
ber.:	44,69	3,28	13,03%
gef.:	44,65	3,36	13,08

b) 2-Cyclohexylamino-N-(4-nitrophenyl)-acetamid

11,5 g 2-Chlor-N-(4-nitrophenyl)-acetamid und 10,7 g Cyclohexylamin wurden 2 Std. bei 150° zusammen erwärmt und anschließend zu Äthylacetat/Wasser gefügt. Das Produkt wurde mit Äthylacetat extrahiert; Ausbeute 9,0 g, F. 123-125°C.

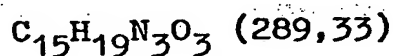


409821/1163

	C	H	N
ber.:	60,63	6,91	15,15%
gef.:	60,55	6,93	15,12

c) 1-Cyclohexyl-3-(4-nitrophenyl)-imidazolidin-4-on

3,5 g 2-Cyclohexylamino-N-(4-nitrophenyl)-acetamid wurden zu 85 ml Äthanol gefügt. 0,8 g p-Formaldehyd in 110 ml Wasser wurden zugesetzt, und die Mischung wurde 4 Std. unter Rückfluß erwärmt, gekühlt und filtriert; Ausbeute 3,1g, F.132-133°C



	C	H	N
ber.:	62,26	6,62	14,52%
gef.:	62,19	6,67	14,59

d) 1-Cyclohexyl-3-(4-aminophenyl)-imidazolidin-4-on

2,9 g 1-Cyclohexyl-3-(4-nitrophenyl)-imidazolidin-4-on wurden in 500 ml Äthanol gelöst und 200 mg Raney-Nickel wurden zugesetzt. Die Mischung wurde anschließend hydriert.

H <sub>2</sub> -Aufnahme:	Theorie	710 ml
	tatsächlich	730 ml

Ausbeute: 1,8 g, F.145-146°C



	C	H	N
ber.:	69,46	8,16	16,21%
gef.:	69,46	8,16	16,19

e) 1-Cyclohexyl-3-(4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

10,4 g 1-Cyclohexyl-3-(4-aminophenyl)-imidazolidin-4-on wurden in 44,0 ml Eisessig und 72,0 ml konzentrierter HCl gelöst. Bei 0-5°C wurden unter Rühren 38 g NaNO<sub>2</sub> in 17,2 ml zugefügt. Die

409821/1163



2357591

so erhaltene Diazoniumlösung wurde zu einer Lösung von  $\text{CuCl}_2$  (2,4 ml - 50%) in 84,0 ml Eisessig, die bei  $0^\circ\text{C}$  mit  $\text{SO}_2$  gesättigt war, gefügt. Die Mischung wurde weitere 15 Min. gerührt und anschließend in 250 ml Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und zu 150 ml konzentriertem Ammoniak gefügt. Die Mischung wurde erwärmt und anschließend filtriert; Ausbeute 4,8 g, F.  $190-193^\circ\text{C}$  (Äthanol)

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  (323,43)

	C	H	N
ber.:	55,77	6,55	13,01%
gef.:	55,64	6,54	12,95

#### Beispiel 15

1-(3-Methoxyphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

a) 2-(3-Methoxyanilino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid  
28,3g 2-Chlor-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid und 31,8 g m-Anisidin wurden zusammen 7 Std. auf einem Ölbad auf  $175-180^\circ\text{C}$  erwärmt. Die Mischung wurde anschließend mit Äthylacetat/Wasser vermischt und extrahiert; Ausbeute 17,2 g, F.  $148-152^\circ\text{C}$  (Äthanol)

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$  (369,8)

	C	H	N
ber.:	48,69	4,36	11,36%
gef.:	48,76	4,42	11,36

b) 1-(3-Methoxyphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

18,5 g 2-(3-Methoxyanilino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 250 ml Äthanol gelöst, und die Lösung wurde zu 3,0g p-Formaldehyd in 500 ml Wasser gefügt. Die Mischung wurde anschließend 4 Std. unter Rückfluß erwärmt, gekühlt und unter

409821/1163

2357591

Bildung von 16,2g des Produkts vom F. 200-203°C (Äthanol) filtriert.

$C_{16}H_{16}ClN_3O_4S$  (381,9)

	C	H	N
ber.:	50,20	4,22	11,01%
gef.:	50,32	4,32	11,06

### Beispiel 16

1-(3-Methylphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

a) 2-(3-Methylanilino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

28,3g 2-Chlor-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid und 31,8g m-Toluidin wurden 7 Std. auf 175° (Ölbad) erwärmt und wie in Beispiel 15 unter Bildung von 22,4g des Produkts vom F. 185-189°C (Äthanol) aufgearbeitet.

$C_{15}H_{16}ClN_3O_3S$  (353,8)

	C	H	N
ber.:	50,89	4,56	11,87%
gef.:	50,94	4,65	11,80

b) 1-(3-Methylphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

3,5 g 2-(3-Methylanilino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 0,6 g p-Formaldehyd in 200 ml Wasser wie in Beispiel 15 (b) unter Bildung von 2,8 g Produkt vom F. 198-202°C umgesetzt.

$C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$  (365,85)

	C	H	N
ber.:	52,60	4,44	11,50%
gef.:	52,40	4,48	11,59

409821/1163

Beispiel 171-(3-Chlorphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-ona) 2-(3-Chloranilino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

2-Chlor-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurde, ausgehend von 14,0 g und 16,2 g m-Chloranilin durch 5-stündiges Erwärmen auf 170°C (Ölbad) hergestellt. Durch Aufarbeiten wie vorstehend beschrieben erhielt man 11,4 g des Produkts vom F. 209-211°C (Äthanol)

$C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_3S$	(374,3)		
	C	H	N
ber.:	44,96	3,50	11,24%
gef.:	44,97	3,61	11,16

b) 1-(3-Chlorphenyl)-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

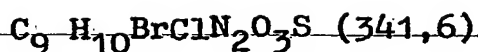
18,5 g 2-(3-Chloranilino)-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in Äthanol gelöst und mit 3,0 g p-Formaldehyd wie vorstehend umgesetzt, Ausbeute 14,0 g, F. 208-216°C (Äthanol)

$C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_3S$	(386,3)		
	C	H	N
ber.:	46,67	3,39	10,89%
gef.:	47,45	3,57	10,95

Beispiel 185-Methyl-1-phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-ona) 2-Brom-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-propionamid

4,1 g 2-Chlor-4-sulfamoylanilin und 4,3 g  $\alpha$ -Brompropionylbromid wurden 30 Min. auf 190°C (Ölbad) erwärmt; Ausbeute 3,2 g, F. 172-174°C

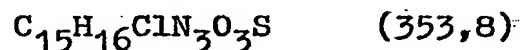
2357591



	C	H	N
ber.:	31,61	2,96	8,19%
gef.:	31,73	2,99	8,22

b) 2-Anilino-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-propionamid

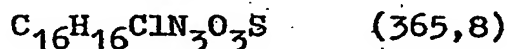
17,5 g 2-Brom-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-propionamid und 9,6 g Anilin wurden 20 Min. bei einer Badtemperatur von 150°C erwärmt. Es wurde wie vorstehend aufgearbeitet; Ausbeute 16,0g, F. 180-182°C



	C	H	N
ber.:	50,89	4,56	11,87%
gef.:	50,96	4,63	11,77

c) 5-Methyl-1-phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

3,5 g 2-Anilino-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-propionamid wurden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 0,7 g p-Formaldehyd wie vorstehend umgesetzt, Ausbeute 1,8 g, F. 202°C



	C	H	N
ber.:	52,50	4,41	11,48%
gef.:	52,47	4,46	11,40

Beispiel 19

1-Cyclohexyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

a) 2-Cyclohexylamino-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid

2-Chlor-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurde ausgehend von 10,0 g und 7,0 g Cyclohexylamin wie vorstehend hergestellt durch 30-minütiges Erwärmen auf 80°C; Ausbeute 8,5g,

409821/1163

2357591

F.213-215°C (Äthanol)

$C_{14}H_{20}ClN_3O_3S$  (345,9)

	C	H	N
ber.:	48,60	5,83	12,15%
gef.:	48,44	5,86	12,00

b) 1-Cyclohexyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on

5,0 g 2-Cyclohexylamino-N-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 50 ml Methanol gelöst und wie vorstehend mit 0,8g Paraformaldehyd umgesetzt; Ausbeute 1,0 g, F. 188-190°C (Äthanol/Leichtpetroleum).

$C_{15}H_{20}ClN_3O_3S$  (357,8)

	C	H	N
ber.:	50,32	5,63	11,74%
gef.:	50,28	5,65	11,68

Beispiel 20

1-(4-Sulfamoylphenyl)-3-phenylhydantoin

a) 2-(4-Sulfamoylanilino)-N-phenylacetamid

17,0 g  $\alpha$ -Chloracetanilid und 34,5 g Sulfanilamid wurden zusammen in einem Autoklaven 8 Std. auf 120°C erwärmt. Die Mischung wurde mit 2n-HCl angerieben und filtriert; Ausbeute 27,5g, F.257-258°C (Aceton)

$C_{14}H_{15}N_3O_3S$  (305,4)

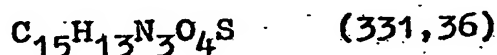
	C	H	N
ber.:	55,13	4,96	13,78%
gef.:	54,90	5,06	13,61

b) 1-(4-Sulfamoylphenyl)-3-phenylhydantoin

1,5 g 2-(4-Sulfamoylanilino)-N-phenylacetamid und 15,0 ml

409821/1163

Chlorameisensäuremethylester wurden zusammen 3 Std. in einem Autoklaven auf 130°C erwärmt. Das Produkt wurde in Form von Kristallen abfiltriert; Ausbeute 500 mg, F. 255-257°C (Aceton)



	C	H	N
ber.:	54,43	3,96	12,70%
gef.:	54,25	4,09	12,61

### Beispiel 21

#### 1-Phenyl-3-(4-sulfamoylphenyl)-hydantoin

#### a) 2-(N-Methoxycarbonyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoylphenyl)-acetamid

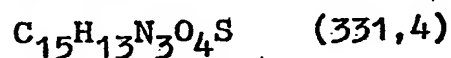
9,0 g 2-Anilino-N-(4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden mit 30 ml Chlorameisensäuremethylester 45 Min. auf 140°C erwärmt. Durch Aufarbeiten aus Äthylacetat/Wasser erhielt man 7,0 g, F. 196-199°C



	C	H	N
ber.:	52,93	4,72	11,58%
gef.:	52,89	4,76	11,48

#### b) 1-Phenyl-3-(4-sulfamoylphenyl)-hydantoin

6,5 g 2-(N-Methoxycarbonyl-phenylamino)-N-(4-sulfamoylphenyl)-acetamid wurden in 30 ml 50%iger KOH gelöst, erwärmt, gekühlt und mit konzentrierter HCl vermischt. Die Mischung wurde 30 Min. gerührt und der Niederschlag abfiltriert. Ausbeute: 5,3 g, F. 291-296°C (Aceton)



	C	H	N
ber.:	54,43	3,96	12,70%
gef.:	54,34	4,02	12,64%

Beispiel 221-(4-Sulfamoylphenyl)-3-cyclohexylhydantoina) 2-(4-Sulfamoylanilino)-N-cyclohexylacetamid

8,7 g 2-Chlor-N-cyclohexylacetamid und 17,2 g Sulfanilamid wurden 30 Min. auf 160°C erwärmt. Die Mischung wurde anschließend zu 2 n-NaOH gefügt und mit Äthylacetat extrahiert; Ausbeute 8,2 g, F. 223-225°C

b) 2-(N-Methoxycarbonyl-4-sulfamoylphenylamino)-N-cyclohexylacetamid

3,1 g 2-(4-Sulfamoylanilino)-N-cyclohexylacetamid wurden mit Chlorameisensäuremethylester 3 Std. unter Rückfluß erwärmt und die Mischung wurde anschließend verdampft. Der Rückstand wurde in Äthylacetat/Wasser aufgenommen und extrahiert; Ausbeute 0,6 g, F. 196-197°C (Äthanol/Wasser)

$C_{16}H_{23}N_3O_5S$  (369,3)

	C	H	N
ber.:	52,08	6,28	11,39%
gef.:	51,89	6,29	11,23

c) 1-(4-Sulfamoylphenyl)-3-cyclohexylhydantoin

3,7 g 2-(N-Methoxycarbonyl-4-sulfamoylphenylamino)-N-cyclohexylacetamid wurden in 15,0 ml heißer konzentrierter KOH gelöst. Die Lösung wurde gekühlt und mit konzentrierter HCl angesäuert. Die Mischung wurde 30 Min. auf einem Wasserbad erwärmt und anschließend filtriert; Ausbeute 2,5 g, F. 237-238°C (Äthanol/Wasser)

$C_{15}H_{19}N_3O_4S$  (337,4)

	C	H	N
ber.:	53,47	5,68	12,47%
gef.:	53,47	5,74	12,41

Beispiel 23Überzogene Tabletten

Es wurden überzogene Tabletten hergestellt, die folgende Bestandteile enthielten:

1-Phenyl-3,2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on	200 mg
Siliciumdioxid	125,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	200,0 mg
Schmier- bzw. Gleitmittel (Siliciumdioxid:Magnesiumstearat: Talk, 10:10:80)	18,0 mg
Magnesiumstearat U.S.P.	6,0 mg
Talk	16,7 mg

Der aktive Bestandteil wurde mit dem Exzipienten granuliert und zu Tablettenkernen gepreßt. Diese Kerne wurden mit einem Methacrylatpolymeren versiegelt, mit einem üblichen Zuckerbezug überschichtet und wachspoliert.

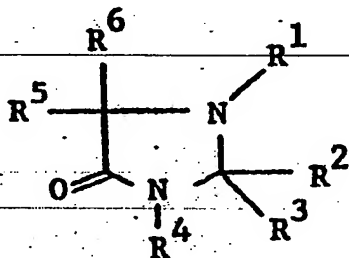
Beispiel 24Kapseln

Übliche Gelatinekapseln wurden jeweils mit 100 mg 1-Phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-hydantoin, vermischt mit üblichen Streckmitteln, gefüllt.



**P a t e n t a n s p r ü c h e**  
=====

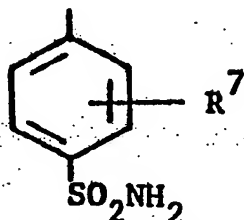
- ① Verbindung der allgemeinen Formel



worin einer der Reste  $R^1$  und  $R^4$  eine Sulfamoylphenylgruppe darstellt und der andere eine Arylgruppe oder cycloaliphatische Gruppe bedeutet;  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Wasserstoffatome oder zusammen eine Oxogruppe darstellen; und  $R^5$  und  $R^6$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder aliphatische oder cycloaliphatische Gruppen darstellen.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 der allgemeinen Formel I, worin  $R^1$  eine Arylgruppe oder cycloaliphatische Gruppe darstellt und  $R^4$  eine Phenylgruppe bedeutet, wobei eine der Gruppen  $R^1$  und  $R^4$  eine Sulfamoylphenylgruppe darstellen;  $R^2$  und  $R^3$  jeweils Wasserstoffatome bedeuten oder zusammen eine Oxogruppe darstellen; und  $R^5$  und  $R^6$ , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder aliphatische oder cycloaliphatische Gruppen darstellen.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin  $R^4$  eine Gruppe der Formel



409821/1163

darstellt, worin  $R^7$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine niedrige Alkyl- oder Trifluormethylgruppe darstellt.

4. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin  $R^5$  und  $R^6$  Wasserstoffatome oder niedrig Alkyl- oder Cycloalkylgruppen sind.
5. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin  $R^1$  eine unsubstituierte Arylgruppe; eine durch eine Alkoxy- oder niedrig Alkylgruppe oder ein Halogenatom substituierte Arylgruppe; oder eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt.
6. Verbindung gemäß Anspruch 5, worin  $R^1$  eine Phenylgruppe oder eine Cyclohexylgruppe darstellt.
7. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin  $R^7$  in der 2-Stellung, bezogen auf den Imidazolidinrest, steht.
8. Verbindung gemäß Anspruch 7, worin  $R^7$  ein Fluor- oder Chloratom oder eine Methylgruppe darstellt.
9. 1-Phenyl-3-p-sulfamoylphenyl-imidazolidin-4-on;  
1-Phenyl-3-(2-fluor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;  
1-Phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;  
1-Phenyl-3-(3-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;  
1-Phenyl-3-(2-brom-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;  
1-Phenyl-3-(2-methyl-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;  
1-Phenyl-3-(3-trifluormethyl-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;  
1-Cyclohexyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;

1-p-Chlorphenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;

1-p-Methylphenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;

1-p-Methoxyphenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on; und

1-Phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-hydantoin.

10. 1-Cyclohexyl-3-p-sulfamoylphenyl-imidazolidin-4-on;

1-m-Methoxyphenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;

1-m-Methylphenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;

1-m-Chlorphenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-imidazolidin-4-on;

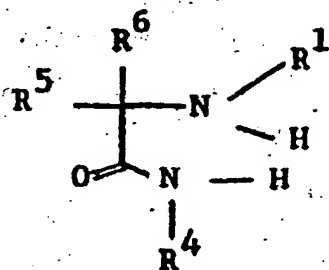
1-Phenyl-3-(2-chlor-4-sulfamoylphenyl)-5-methyl-imidazolidin-4-on;

1-p-Sulfamoylphenyl-3-phenylhydantoin;

1-Phenyl-3-p-sulfamoylphenylhydantoin; und

1-p-Sulfamoylphenyl-3-cyclohexylhydantoin.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



(III)

worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  wie in Anspruch 1 definiert sind, umgesetzt wird mit

a) Formaldehyd (oder einer polymeren Form davon) unter Bildung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^2$  und  $R^3$  Wasserstoffatome darstellen, oder

b) einem reaktiven Kohlensäurederivat unter Bildung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^2$  und  $R^3$  zusammen eine Oxogruppe bilden, in einer oder mehreren Stufen.

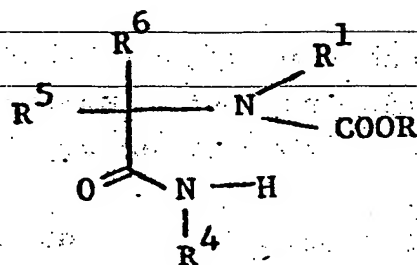
12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, wobei jedoch einer der Reste  $R^1$  und  $R^4$  eine Halogensulfonylphenylgruppe darstellt und der andere eine Arylgruppe oder cycloaliphatische Gruppe bedeutet, mit Ammoniak umgesetzt wird.

13. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel III verwendet wird, worin  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie in Anspruch 2 definiert sind.

14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel III verwendet wird, worin  $R^5$  und  $R^6$  Wasserstoffatome und  $R^4$  eine Gruppe der Formel II, gemäß Anspruch 3, darstellt.

15. Verfahren gemäß Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß als reaktives Kohlensäurederivat ein Dihalogenid, ein Esterhemihalogenid, ein Diester oder ein Orthocarbonat- oder Pyrocarbonatester verwendet wird.

16. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß ein Chlorameisensäureester unter Bildung eines Zwischenprodukts der Formel

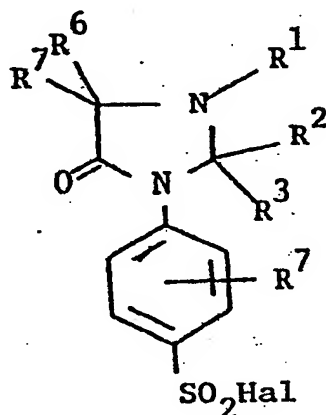


(IV)

verwendet wird, worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  wie in Anspruch 14 oder 15 definiert sind und  $\text{R}^5$  eine niedrig Alkylgruppe darstellt, worauf dieses Zwischenprodukt hydrolysiert und cyclisiert wird.

17. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel I, wie in Anspruch 2 definiert, wobei jedoch einer der Reste  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^4$  eine Halogensulfonylphenylgruppe darstellt und der andere eine Arylgruppe oder cycloaliphatische Gruppe bedeutet, mit Ammoniak umgesetzt wird.

18. Verfahren gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß eine Halogensulfonylverbindung umgesetzt wird, die die Formel



(V)

hat, worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  wie in Anspruch 3 definiert sind.

- 
19. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zusammen mit einem pharmazeutischen Träger, Exzipienten und/oder Hilfsstoff.
- 
20. Zusammensetzung gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der Formel I wie in Anspruch 2 oder 3 definiert ist.
-

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**